

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-45706

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月17日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 323/22		7419-4H	C 0 7 C 323/22	
319/24		7419-4H	319/24	
323/62		7419-4H	323/62	
C 0 7 D 281/10			C 0 7 D 281/10	Z

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-204406

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月2日

(71) 出願人 000195661

住友精化株式会社

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

(72) 発明者 狩野 仁志

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内

(72) 発明者 梶原 栄

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内

(72) 発明者 坂上 茂樹

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外6名)

最終頁に続く

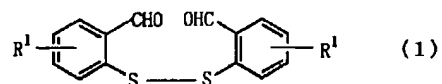
(54) 【発明の名称】 新規ジスルフィド化合物、その製造方法および該化合物を用いるチアゼピン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられ、また2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の中間体として有用な新規ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解することにより一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を製造する。

【化1】



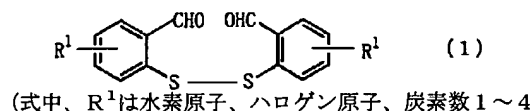
(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1~4のア

ルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物。

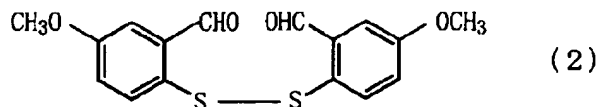
【化 1】



の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基またはシアノ基を示す。)

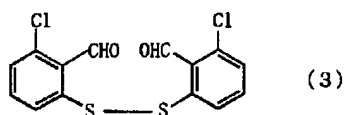
【請求項 2】 ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が式 (2) で表される 2, 2' -ジホルミル-4, 4' -ジメトキシジフェニルジスルフィドである請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



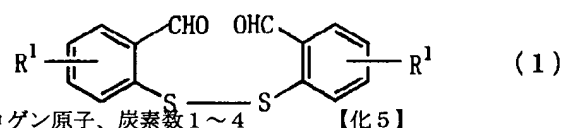
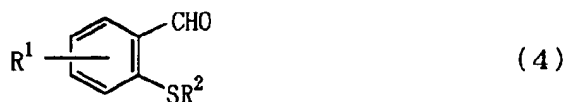
【請求項 3】 ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が式 (3) で表される 5, 5' -ジクロロ-6, 6' -ジホルミルジフェニルジスルフィドである請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



【請求項 4】 一般式 (4) で表される 2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解することとを特徴とする一般式 (1) で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物の製造方法。

【化 4】



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

【請求項 5】 2-アルキルチオベンズアルデヒド類が 2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒドである請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】 2-アルキルチオベンズアルデヒド類が 2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒドである請求項 4 に記載の方法。

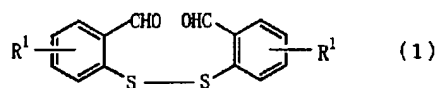
【請求項 7】 塩素化剤が塩素である請求項 4～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】 塩素化剤が塩化スルフルルである請求項 4～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】 低級アルコールがメタノールである請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】 一般式 (1) で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物と、2-クロロエチルアミンまたはその塩酸塩とを塩基の存在下で反応させた後、還元剤を用いて環化させることを特徴とする一般式 (5) で表される 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の製造方法。

【化 5】



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基またはシアノ基を示す。)

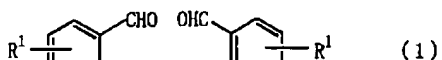
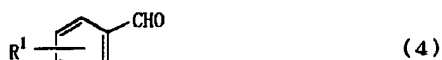
【請求項 11】 2-クロロエチルアミンの塩酸塩が 2-クロロエチルアミン塩酸塩である請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】 還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】 一般式 (4) で表される 2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解し、一般式 (1) で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物となし、引き続き、塩基の存在下で 2-クロロエチルアミンまたはその塩酸塩と反応させた後、還元剤を用いて環化させることを特徴とする一般式 (5) で表さ

れる2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の製造方法。

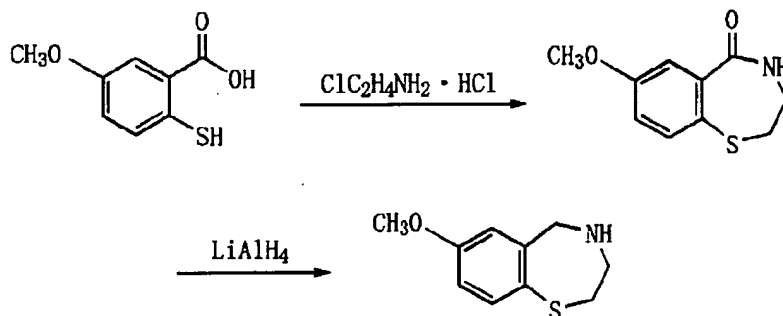
【化6】



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

【請求項14】 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類が7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピンである請求項10～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類が6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピンである請求項10～13のいずれか1項に記載の方法。



【0006】(2) 2-[(2-アミノエチル)チオ]-ベンゼンメタノールを原料とするもの
Inorg. Chem. Acta., 99(1), L5, 1985; Inorg. Chem., 26(1)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なジスルフィド化合物、その製造方法および該化合物を用いるチアゼピン誘導体の製造方法に関する。さらに詳しくは、新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物、その製造方法および該化合物を中間体として用いる2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の新規な製造方法に関する。

【0002】2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類は、医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられる有用な化合物であり、ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物自身も医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられる有用な化合物である。

【0003】

【従来の技術】従来、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を製造する方法としては、いくつか知られているが、これらの製造方法は、下記のように分類される。

【0004】(1) チオサリチル酸を原料とするもの
特開平4-230681号

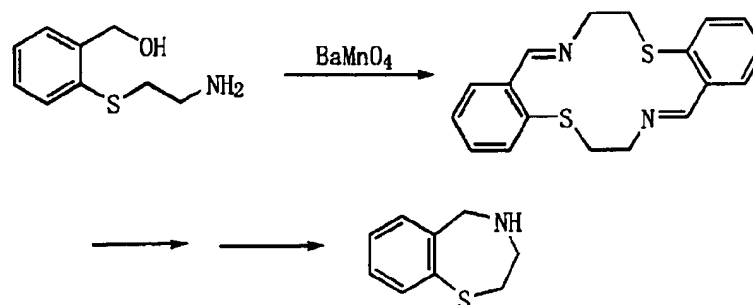
【0005】

【化7】

8), 2963, 1987

【0007】

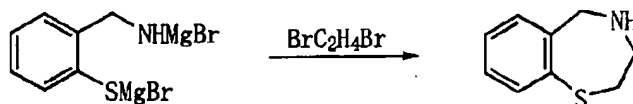
【化8】



【0008】(3) グリニャール試薬を原料とするもの
C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C, 284(4), 249, 1976.

【0009】

【化9】



【0010】

【発明が解決しようとする課題】これら公知の方法は、いずれの場合も高価な原料を使用しており、かつ原料の入手も容易ではない。また、収率も低いため、経済性が見合わず、工業的に実施するには、有利な方法とはいえない。このように、従来、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を工業的に有利に製造することは困難であった。

【0011】本発明の課題は、医薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられ、また2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の中間体として有用な新規ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物およびその製造方法を提供することにある。

【0012】本発明の他の課題は、該ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を用いて、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を工業的に有利に、かつ効率よく、経済的に製造する方法を提供することにある。

【0013】

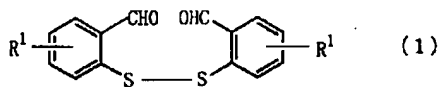
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の状況に鑑み、工業的に有利に、しかも高価な原料を使用することなく、容易かつ経済的に2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を製造する方法を提供すべく鋭意検討した。その結果、本発明者らは、下記の一般式(1)で表される新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類製造の重要な中間体になりうることを見出した。

【0014】すなわち、該ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその銨塩と反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類が容易に得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0015】本発明の新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物は、下記一般式(1)で表される。

【0016】

【化10】



【0017】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基またはシアノ基を示す。)

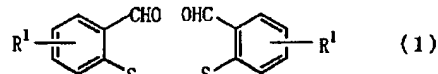
一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物の製造方法は、一般式(4)で表される2-

アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解することを特徴とする。

【0018】すなわち、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類は塩素化剤により塩素化され、アルキルチオ基のアルキル部分が塩素原子によって置換された化合物やアルキルチオ基の水素原子の一部または全部が塩素原子で置換された化合物等が生成する。これらの塩素化反応生成物の混合物は、引き続き加水分解することによりジスルフィド化し、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が生成する。

【0019】

【化11】

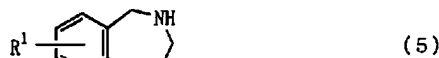
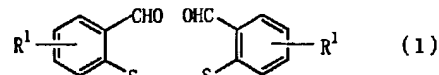


【0020】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物と、2-クロロエチルアミンまたはその銨塩とを塩基の存在下で反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を製造できる。

【0021】

【化12】



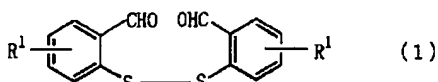
【0022】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基またはシアノ基を示す。)

また、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解し、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物とな

し、引き続き、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその鉍酸塩と反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を製造できる。

【0023】

【化13】



【0024】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基またはシアノ基を示し、R²は

炭素数1～4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示す。)

【0025】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。

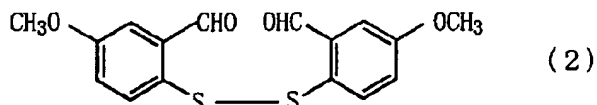
【0026】本発明の新規なジスルフィド化合物は、上記の一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物である。

【0027】上記一般式(1)のR¹としては、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、シアノ基が好ましい。

【0028】上記一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物のなかでも、式(2)で表される2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィド、式(3)で表される5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィドが好ましい。

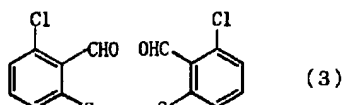
【0029】

【化14】



【0030】

【化15】



【0031】本発明の新規なジスルフィド化合物は、以下に述べる本発明の製造方法により好適に製造することができるが、これらの製造方法により得られるものに限定されるものではない。

【0032】一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物は、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後に、水または低級アルコールを用いて加水分解することにより製造することができる。

【0033】ここで、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類は、例えば、本発明者らによる特開平6-56760号に記載の方法に従って容易に得ることができる。すなわち、相間移動触媒の存在下、2-ハロベンズアルデヒド類とアルキルメルカプチドアルカリ金属塩とを反応させることにより、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類が公知の原料から容易に製造できる。

【0034】一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類において、R¹は、水素原子、フッ素、塩素、臭素、よう素等のハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-

ブチル等の炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシなどの炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、またはシアノ基を示し、R²は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル等の炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を示す。一般式(4)で表される化合物の具体例としては、2-メチルチオベンズアルデヒド、2-イソプロピルチオベンズアルデヒド、2-(n-ブチル)チオベンズアルデヒド、2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド、4-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド、4-ブロモ-6-(n-プロピル)チオベンズアルデヒド、2-メチルチオ-4-メトキシベンズアルデヒド、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド、2-(t-ブチル)チオ-4-メトキシベンズアルデヒド、5-シアノ-2-メチルチオベンズアルデヒド、2-(t-ブチル)チオ-3-シアノベンズアルデヒド等が挙げられる。好ましくは、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド、2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド、2-メチルチオベンズアルデヒド、4-ブロモ-6-(n-プロピル)チオベンズアルデヒド、2-(t-ブチル)チオ-3-シアノベンズアルデヒドを挙げることができる。

【0035】反応に用いる塩素化剤としては、塩素、塩化スルフリル、塩化チオニル、N-クロロスクシンイミド等が挙げられるが、経済的見地から塩素、塩化スルフリルが好ましい。塩素化剤の使用量は、一般式(4)で

表される化合物の種類により異なるが、一般式(4)で表される化合物に対して、通常0.5～7倍モルの範囲、好ましくは0.8～3倍モルの範囲である。

【0036】塩素化の反応温度は、一般式(4)で表される化合物や用いる塩素化剤により異なるが、通常、約-10～160℃、好ましくは約-5～100℃の範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅く、逆に高すぎると副反応が起こり、収率低下の原因となる。

【0037】反応時間は、一般式(4)で表される化合物や塩素化剤により異なり、一概には言えないが、通常1～24時間、好ましくは3～10時間の範囲である。

【0038】塩素化に用いる溶媒については、一般式(4)で表される化合物によっては無溶媒中でも塩素化を行うことができ、塩素化剤と反応しない溶媒ならば、特に限定されるものでなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、等を挙げることができる。好ましくはクロロベンゼン、ジクロロエタンが挙げられる。溶媒を用いる場合、その使用量は、特に限定されるものではないが、通常、一般式(4)で表される化合物に対して、0.1～10倍重量である。

【0039】本塩素化反応により前述の種々の塩素化反応生成物が得られる。

【0040】加水分解には水または低級アルコールを用いるが、低級アルコールとしては炭素数1～6のものが用いられ、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等が挙げられる。経済的見地からは水またはメタノールが好ましい。加水分解に用いる水または低級アルコールの量は、一般式(4)で表される化合物により異なり、一概には言えないが、一般式(4)で表される化合物に対して、通常0.5～20倍重量、好ましくは1～10倍重量の範囲である。

【0041】加水分解の反応温度は、一般式(4)で表される化合物および加水分解に使用する水もしくは低級アルコールにより異なり、一概には言えないが、通常、約-10～200℃、好ましくは約20～120℃の範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅く、逆に

高すぎると副反応が起こり、収率低下の原因となる。

【0042】加水分解の反応時間は、一般式(4)で表される化合物および加水分解に使用する水もしくは低級アルコールにより異なり、一概には言えないが、通常、約0.5～20時間、好ましくは約1～10時間の範囲である。

【0043】該加水分解は、一般式(4)で表される化合物の種々の塩素化反応生成物を水または低級アルコールにより行うものであり、溶媒としては特に限定されるものではなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、等を挙げることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は、特に限定されるものではないが、通常、一般式(4)で表される化合物に対して、0.1～10倍重量である。

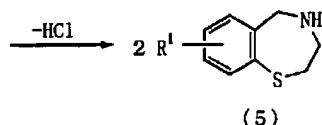
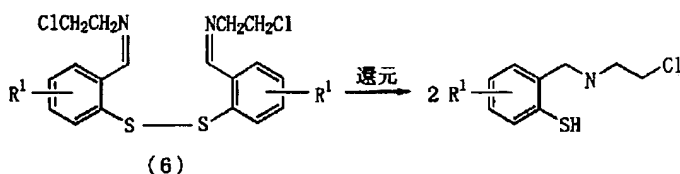
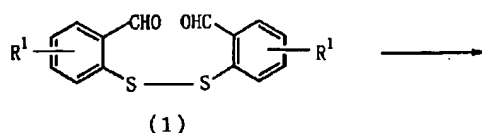
【0044】このようにして得られた一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を、蒸留、晶析等の常法により単離することができる。また単離することなく、この反応液を次の工程に用いることも可能である。

【0045】このようにして得られる一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその鉱酸塩と反応させた後、還元剤を用いて環化させることにより、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類が製造できる。

【0046】この反応機構は詳らかではないが、下記反応式で示すように、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物が2-クロロエチルアミンと反応して一般式(6)で表されるイミンとなり、還元剤によりジスルフィド結合とイミン結合が還元され、塩酸が脱離することにより、2倍モルの一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類が生成するものと考えられる。

【0047】

【化16】



【0048】反応に用いる2-クロロエチルアミンまたはその鉍酸塩の使用量は、一般式(1)で表される化合物により異なり、一概には言えないが、一般式(1)で表される化合物に対して、通常0.1~10倍モル量、好ましくは1~5倍モル量の範囲である。鉍酸塩としては、特に限定されるものではなく、塩酸塩、硫酸塩等が挙げられる。好ましい鉍酸塩は塩酸塩である。

【0049】反応系中をアルカリ性にするために塩基を添加するが、添加する塩基としては、特に限定されるものでなく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物、トリエチルアミン、トリブチルアミン等の3級アミン、ピリジン、ピラジン等の芳香族複素環化合物等、およびこれらの水溶液、アルコール溶液等が挙げられる。経済的見地からは水酸化ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は、特に限定されるものではないが、2-クロロエチルアミンまたはその鉍酸塩に対し、通常0.1~10倍モル量、好ましくは1~5倍モル量の範囲である。反応系中の好ましいpHは8.0~11.0である。

【0050】一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物と、2-クロロエチルアミンまたはその鉍酸塩との塩基の存在下での反応の反応温度は、一般式(1)で表される化合物により異なり、一概には言えないが、通常、約-10~200℃、好ましくは約0~100℃の範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅く、逆に高すぎると副反応が起こり、収率低下の原因となる。

【0051】反応時間は、特に限定されるものではないが、通常、約0.5~24時間、好ましくは約1~10時間の範囲である。

【0052】該反応は無溶媒でも溶媒中でも行うことができ、溶媒としては、特に限定されるものではなく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロ

ロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、およびこれらの水溶液等を挙げることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は特に限定されるものではないが、通常、一般式(1)で表される化合物に対して、0.1~10倍重量である。

【0053】環化反応に用いられる還元剤は、特に限定されるものではないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の金属水素錯化合物、水素化イソブチルアルミニウム、水素化トリブチルスズ等の金属水素化合物等が挙げられる。好ましい還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムである。またこれ以外に、ラネーニッケル、パラジウムカーボン等の触媒と水素の組合せ(接触水素添加)も環化反応に好ましく用いられる。還元剤の使用量は、一般式(1)で表される化合物または使用する還元剤によって異なり、一概には言えないが、一般式(1)で表される化合物に対し、通常0.5~10倍モル量、好ましくは1~6倍モル量の範囲である。

【0054】該反応の反応温度は、一般式(1)で表される化合物および使用する還元剤によって異なり、一概には言えないが、通常、約-10~200℃、好ましくは約0~100℃の範囲である。反応温度が低すぎると反応速度が遅くなり、逆に高すぎると副反応が起こり、収率低下の原因となる。

【0055】反応時間は、一般式(1)で表される化合物および使用する還元剤によって異なり、一概には言えないが、通常、約0.5~20時間、好ましくは約1~10時間の範囲である。

【0056】溶媒は特に限定されるものでなく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタ

ン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、およびこれらの水溶液等を挙げることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は特に限定されるものではないが、通常、一般式(1)で表される化合物に対して、0.1~10倍重量である。

【0057】このようにして得られる一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を、反応混合物から蒸留、晶析等の常法により、単離精製することができる。

【0058】また、一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類は、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類から一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物を得る反応と、この一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物から一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を得る反応とを連続して行う方法によっても製造できる。すなわち、一般式(4)で表される2-アルキルチオベンズアルデヒド類を塩素化剤を用いて塩素化した後、水または低級アルコールを用いて加水分解し、一般式(1)で表されるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物となし、引き続き、塩基の存在下で2-クロロエチルアミンまたはその塩酸塩と反応させた後、還元剤を用いて還元させることにより製造できる。本方法を行う場合は、各反応について上記したと同様に行うことができる。

【0059】得られる一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の具体例としては、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン、6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン、9-シアノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン等を挙げることができる。

【0060】なお、本発明で得られる一般式(5)で表される2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類は、上記の例に何等限定されるものではない。

【0061】

元素分析：計算値 C：57.47；H：4.22；O：19.13；
S：19.18
実測値 C：57.41；H：4.24；O：19.07；
S：19.21。

【0065】実施例2

攪拌機、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた1リットル4つ口フラスコに、2-クロロ-6-メチルチオ

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これら実施例に何等限定されるものではない。

【0062】製造例1

原料として用いる2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒドは、特開平6-56760号に記載の方法に準拠して製造した。すなわち、攪拌機、温度計、冷却器、滴下ロートを備えた2リットル4つ口フラスコに、2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド308.0g(1.32モル)、クロロベンゼン500gおよび相間移動触媒としてテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド17.8g(0.055モル)を入れ、30重量%濃度に調整したメチルチオールナトリウム水溶液338.8g(1.45モル)を90℃で3時間かけて滴下し、さらに3時間攪拌した。反応終了後、分液により水層を除去し、クロロベンゼンを留去した後、減圧蒸留により、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド192.2gを得た。

【0063】実施例1

製造例1で得られた2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド182.0g(1.00モル)を、攪拌機、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた1リットル4つ口フラスコに仕込み、クロロベンゼン500gを加え、50℃で約4時間かけて塩素142g(2.00モル)を吹き込んで塩素化反応を行った。引き続き、水300gを加え、100℃で4時間攪拌して加水分解反応を行った。分液により水層を除去し、シクロヘキサンを加えて再結晶を行うことにより、黄色の結晶142.6gを得た。このものは、下記のデータにより、2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィドと同定した。2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒドに対する収率は、85.4%であった。

【0064】物性値

2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィド

性状：黄色結晶

融点：87~89℃

¹H-NMR：δ(ppm) 3.85(s), 6.96~7.60(m), 10.16(s)

IR：(CCl₄, cm⁻¹) 3068, 2729, 1655, 1352, 1130, 918

ベンズアルデヒド186.5g(1.00モル)を仕込み、クロロベンゼン500gを加え、60℃で約4時間かけて塩素106.5g(1.50モル)を吹き込んで

塩素化反応を行った。引き続き、水300gを加え、100℃で4時間攪拌して加水分解反応を行った。分液により水層を除去し、溶媒を留去して粗結晶を得た。これをクロロベンゼンに溶解し、シクロヘキサンを加えて、再結晶を行うと黄色の結晶139.3gを得た。このものは、下記のデータにより、5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィドと同定した。2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒドに対する収率は、81.2%であった。

元素分析：計算値 C:48.99; H:2.35; O:9.32;
S:18.68
実測値 C:49.01; H:2.38; O:9.32;
S:18.71。

【0067】実施例3～6

出発原料として用いる2-アルキルチオベンズアルデヒド類を表1に示す化合物に変更する以外は、実施例2と同様な操作を行い、対応するジホルミルジフェニルジス

【0066】物性値

5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド

性状：黄色結晶

融点：232～233℃

¹H-NMR: δ (ppm) 7.25～7.62 (m), 10.68 (s)

IR: (KBr, cm⁻¹) 1680, 1662, 1433, 1413, 1281, 1080, 706

ルフィド化合物を得た。

【0068】

【表1】

実施例	2-アルキルチオベンズアルデヒド類	ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物	収率 (%)
3	2-メチルチオベンズアルデヒド	2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	86.3
4	2-(t-ブチル)チオ-3-シアノベンズアルデヒド	2, 2'-ジシアノ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	79.4
5	4-ブromo-6-(n-プロピル)チオベンズアルデヒド	3, 3'-ジブromo-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	84.9
6	2-メチルチオ-4-メトキシベンズアルデヒド	2, 2'-ジホルミル-5, 5'-ジメトキシジフェニルジスルフィド	88.1

【0069】実施例7

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた1リットル4つ口フラスコに、2-メチルチオベンズアルデヒド152.0g (1.00モル)を仕込み、クロロベンゼン500gを加え、40℃で約4時間かけて塩化スルフリル202.5g (1.50モル)を滴下して塩素化反応を行った。引き続き、メタノール250gを加え、80℃で4時間攪拌して加水分解反応を行った。反応終了後、水を添加し、冷却して晶析してきた結晶を濾取することにより、2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィド116.5gを得た。2-メチルチオベンズアルデヒドに対する収率は、85.0%であった。

【0070】実施例8

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた1リットル4つ口フラスコに、2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィド109.6g (0.40モル)および2-クロロエチルアミン塩酸塩92.8g (0.80モル)を仕込み、クロロベンゼン400gおよび水100gを加え、30℃で2時間かけて30%水酸化ナトリウム水溶液117.3g (0.88モル)を滴下し、30℃で3時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。次いで、攪拌機、温度計、冷却管および滴下

ロートを備えた2リットル4つ口フラスコに、水素化ホウ素ナトリウム33.4g (0.88モル)およびイソプロパノール200gを仕込み、得られた有機層を50℃で3時間かけて滴下し、さらに50℃で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水500gを加え、分液して水層を除去した。得られた有機層の溶媒を留去した後、減圧蒸留により2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン85.8gを得た。2, 2'-ジホルミルジフェニルジスルフィドに対する収率は、65.0%であった。

【0071】実施例9

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた1リットル4つ口フラスコに、2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィド133.6g (0.40モル)および2-クロロエチルアミン塩酸塩92.8g (0.80モル)を仕込み、クロロベンゼン400gおよび水100gを加え、30℃で2時間かけて30%水酸化ナトリウム水溶液117.3g (0.88モル)を滴下し、30℃で3時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた2リットル4つ口フラスコに、水素化ホウ素ナトリウム33.4g (0.88モル)

ル) およびイソプロパノール200gを仕込み、得られた有機層を50℃で3時間かけて滴下し、さらに50℃で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水500gを加え、分液して水層を除去した。得られた有機層にシクロヘキサンを加え、再結晶を行い、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン104.8gを得た。2, 2'-ジホルミル-4, 4'-ジメトキシジフェニルジスルフィドに対する収率は、67.2%であった。

【0072】実施例10～14

出発原料として用いるジホルミルジフェニルジスルフィド化合物および還元剤を表2に示すものに変更する以外は、実施例9と同様な操作を行い、対応する2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類を得た。なお、表中の還元剤において、 NaBH_4 は水素化ホウ素ナトリウムを、 $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ は水素とパラジウムカーボンの組合せを、 $\text{H}_2/\text{R-Ni}$ は水素とラネーニッケルの組合せを示す。

【0073】

【表2】

実施例	ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物	還元剤	2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類	収率(%)
10	5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	NaBH_4	6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン	67.8
11	2, 2'-ジシアノ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	NaBH_4	9-シアノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン	63.6
12	3, 3'-ジブromo-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	$\text{H}_2/\text{Pd-C}$	8-ブromo-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン	61.9
13	5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジホルミルジフェニルジスルフィド	$\text{H}_2/\text{R-Ni}$	6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン	65.8
14	2, 2'-ジホルミル-5, 5'-ジメトキシジフェニルジスルフィド	$\text{H}_2/\text{Pd-C}$	8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン	64.7

【0074】実施例15

攪拌機、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた1リットル4つ口フラスコに、2-メチルチオ-5-メトキシベンズアルデヒド182.0g (1.00モル)を仕込み、クロロベンゼン500gを加え、50℃で約4時間かけて塩素142g (2.00モル)を吹き込み、次に、水300gを加え、100℃で4時間攪拌した。分液により水層を除去し、引き続き、2-クロロエチルアミン塩酸塩116.0g (1.00モル)および水100.0gを加え、30℃で2時間かけて30%水酸化ナトリウム水溶液146.7g (1.10モル)を滴下し、30℃で3時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。次いで、攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた2リットル4つ口フラスコに、水素化ホウ素ナトリウム41.8g (1.10モル)およびイソプロパノール200gを仕込み、得られた有機層を50℃で3時間かけて滴下し、さらに50℃で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水500gを加え、分液して水層を除去した。得られた有機層にシクロヘキサンを加え、再結晶を行い、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン113.1gを得た。2-メチルチオ-5-メトキシベ

ンズアルデヒドに対する収率は、58.0%であった。

【0075】実施例16

攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた1リットル4つ口フラスコに、2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒド186.5g (1.00モル)を仕込み、クロロベンゼン500gを加え、50℃で約4時間かけて塩化スルフリル270.0g (2.00モル)を滴下し、さらに1時間攪拌した。次に、水300gを加え、100℃で4時間攪拌した。分液により水層を除去し、引き続き、2-クロロエチルアミン塩酸塩116.0g (1.00モル)および水100.0gを加え、30℃で2時間かけて30%水酸化ナトリウム水溶液146.7g (1.10モル)を滴下し、30℃で3時間攪拌した後、分液により水層を除去して有機層を得た。次いで、攪拌機、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた2リットル4つ口フラスコに、水素化アルミニウムリチウム41.8g (1.10モル)およびジオキサン200gを仕込み、得られた有機層を50℃で3時間かけて滴下し、さらに50℃で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、水500gを加え、分液して水層を除去した。得られた有機層にシクロヘキサンを加え、再結晶を行い、6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

1, 4-ベンゾチアゼピン109.3gを得た。2-クロロ-6-メチルチオベンズアルデヒドに対する収率は、54.8%であった。

【0076】

【発明の効果】以上記載したごとく、本発明は、新規なジホルミルジフェニルジスルフィド化合物およびその製造方法を提供し、また該化合物を用いることにより医

薬、農薬、機能性材料等の種々の用途に用いられる2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類の製造方法を提供するものである。本発明により、ジホルミルジフェニルジスルフィド化合物および2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン類が工業的に有利に、かつ効率よく、経済的に製造できる。

フロントページの続き

(72)発明者 五田 博

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内